

**Медико-биологические
и социально-психологические
проблемы безопасности
в чрезвычайных ситуациях**

**Medico-biological and socio-psychological
problems of safety in emergency situations**

Научный рецензируемый журнал
Издается ежеквартально

№ 3

2008 г.

Учредитель

Федеральное государственное
учреждение здравоохранения
«Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова» МЧС России

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-27744 от 30.03.2007 г.

Индекс для подписки

в агентстве «Роспечать» **80641**

Компьютерная верстка В.И. Евдокимов
Корректор Л.Н. Агапова
Перевод Е.В. Железняков

Отпечатано в ООО «Политехника-
Сервис», 191023 Санкт-Петербург,
ул. Инженерная, д. 6.
Тел. (812) 312-476, факс (812) 314-53-38
Подписано в печать 8.09.2008.
Формат 60x90/8. Усл. печ. л. 10,0.
Тираж 1000 экз.

ISSN 1995-4441

Главный редактор С.С. Алексанин

Редакционная коллегия:

В.Ю. Рыбников (зам. гл. редактора),
В.И. Евдокимов (науч. редактор), М.Ю. Бахтин,
Н.Н. Зыбина, Е.В. Железняков, Н.М. Калинина,
Б.Н. Ушаков, И.И. Шантырь

Редакционный совет:

В.А. Акимов, А.В. Аклеев, В.С. Артамонов,
Н.В. Герасимова, С.Ф. Гончаров, Т.М. Валахнович,
А.А. Деркач, Ш.Ш. Дагиров, П.Н. Ермаков, Л.А. Ильин,
С.Г. Киреев, И.П. Копылов, Т.А. Марченко, В.И. Попов,
П.А. Попов, А.Ф. Цыб, И.Б. Ушаков, М.И. Фалеев,
Ю.С. Шойгу

Адрес редакции:

194044, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2,
ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова,
редакция журнала
Тел. (812) 541-85-65
Факс (812) 541-88-05
<http://www.arcerm.spb.ru>
e-mail: rio@arcerm.spb.ru

© Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские проблемы

<i>Александрин С.С., Рыбников В.Ю., Тарита В.А.</i> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России: вчера, сегодня, завтра	3
<i>Сидоров М.Г., Хирманов В.Н., Бойков А.А., Ельчинская Л.Э., Ершов П.П.</i> Структура чрезвычайных ситуаций и характеристика пострадавших при них в Санкт-Петербурге в 2006–2007 гг.	10
<i>Филиппова Ю.Н., Неронова Е.Г., Ильчишина Т.А., Михайлова И.А., Слозина Н.М.</i> Распространенность хеликобактерной инфекции при различных видах гастродуоденальной патологии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС	15
<i>Хинताल Т.В., Баранов В.Л., Серебрякова И.П.</i> Особенности проявлений нетоксического зоба у женщин в йоддефицитной местности	19
<i>Филиппов Д.В., Ялфимов А.Н.</i> Современные методы лучевой диагностики изолированных повреждений селезенки у детей	25
<i>Калинина Н.М., Матвеевко А.В., Кичемасов С.Х., Давыдова Н.И.</i> Эффективность иммуномодулятора «Деринат» для профилактики и лечения сепсиса у тяжелообожженных	28
<i>Шантырь И.И., Листопадов Ю.И.</i> Состояние здоровья специалистов государственного предприятия коммунального обслуживания как один из критериев безопасности мегаполиса	33

Биологические проблемы

<i>Марышева В.В., Гаврев А.И., Прошин С.Н., Шабанов П.Д.</i> Защитные свойства антигипоксантов тиазолоиндольного ряда от поражающих химических факторов	37
<i>Дергунов А.В., Идирисов А.Н., Мокеева Е.Г.</i> Нейроэндокринный статус у спортсменов в процессе высокогорной адаптации	41

Клиническая лабораторная диагностика

<i>Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И., Корсакова Н.Е.</i> Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС	46
<i>Семенова О.Н., Шмелева В.М., Ягашкина С.И.</i> Гипергомоцистеинемия у больных с хронической сердечной недостаточностью, жителей блокадного Ленинграда	52

Психологические проблемы

<i>Фёдоров Я.О.</i> Негативные переживания психотерапевта в контрпереносе	57
---	----

Науковедение. Развитие и обеспечение научных исследований

<i>Григорьев С.Г., Евдокимов В.И.</i> Доказательная медицина: методология и состояние проблемы	59
--	----

Рефераты статей	70
Сведения об авторах	72
Юбилей	74

Решением Президиума ВАК Минобрнауки РФ журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция апрель 2008 г.)

Рефераты статей представлены на сайтах Научной электронной библиотеки <http://www.elibrari.ru> и официальном сайте ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А.М. Никифорова» МЧС России <http://www.arcerm.spb.ru>

Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвыч. ситуациях
Med.-biol. soc.-psychol. probl. of safety in emergency situations

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ДЕРИНАТ» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,
НИО клинической иммунологии;
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра термических поражений, Санкт-Петербург

Проведено клинико-лабораторное обследование 50 обожженных (у 68 % больных наблюдались тяжелые ожоги, а у 32 % – ожоги средней степени). Использование препарата «Деринат» позволяет оптимально восстанавливать соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, снизить повреждающие эффекты системного воспаления, усилить пролиферацию специфических Т- и В-лимфоцитов, что, несомненно, влияет на клиническое течение послеожогового периода и позволяет с большим успехом предупреждать возникновение осложнений. Например, средняя длительность выживания пострадавших основной группы составляет ($18,7 \pm 4,1$) сут, тогда как в контрольной группе она едва достигает 8 сут – ($7,8 \pm 2,1$) сут.

Ключевые слова: ожоговые больные, сепсис, иммунологическое обследование, деринат.

Введение

Лечение тяжелых ожогов продолжает оставаться одной из нерешенных проблем клинической медицины. В 2002 г. в России на стационарное лечение были направлены 123 199 обожженных, из них умерли более 5 тыс. человек [1]. Известно, что при ожогах развивается тяжелый вторичный иммунодефицит, который обусловлен, в первую очередь, ожоговой раной [3]. Значительная деструкция тканей сопровождается изменением антигенной структуры клеток, выраженной стимуляцией механизмов иммунной системы, направленных на элиминацию поврежденных клеток. Массивная микробная инвазия некротических тканей, длительное их отторжение (к исходу 3–4 нед после ожога) приводят к дезорганизации иммунной системы – неспособности организма эффективно выполнять свои основные функции, к системной воспалительной реакции и к сепсису. Указанные проявления определяют тяжесть состояния пациентов с ожогами. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики параметров иммунной системы, особенностей воспалительного ответа и исследование влияния иммуномодулирующей терапии на течение и исход ожоговой травмы.

Материал и методы исследования

Объект исследования составили 50 обожженных пострадавших. У 68 % пациентов наблюдались тяжелые ожоги, у 32 % – ожоги средней тяжести. Наименьшая общая площадь ожога составляла 17 %, наибольшая – 93 % поверхности тела, наименьшая площадь глубокого ожога – 1 %, наибольшая – 86 % площади тела. Индекс тяжести повреждения у всех пострадавших был выше 25 единиц.

Общее лечение пострадавших носило стандартный характер. У 42 (84 %) больных осуществлялась противошоковая терапия. После купирования острых расстройств витальных функций проводилась инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия, а также местное лечение. Этиологическими факторами бактериальных осложнений (раннего и позднего сепсиса) у обследованных пациентов были *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneum.*, *St. aureus*, *Echer. coli*, *Enterococcus faecalis*, которые выделялись из ран (часто в ассоциации) и крови и были резистентными к антибиотикам.

Больные в случайном порядке (рандомизированно) были разделены на 2 группы: основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 20$). Пациентам основной группы с соблюдением основных этических принципов биомедицинских исследований у человека после получения письменного информированного согласия в дополнение к стандартному лечению парентерально вводили иммуностропный препарат «Деринат» [2]. Введение препарата 18 пациентам (61 %) проводилось в 1-е сутки после ожога, 8 пациентам – с 1–2-х суток после поступления в клинику, 4 – с 4–6-х суток. Препарат в объеме 5 мл 1,5 % стерильного раствора для внутримышечных введений (75 мг) предварительно смешивали с 5 мл 0,5 % раствора новокаина и вводили ежесуточно общим числом инъекций от 4 до 10. Каких-либо побочных эффектов после введения дерината не выявлено. Пациенты контрольной группы получали обычное лечение.

Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование в динамике. Фенотипирование мононуклеаров осуществляли с применением проточной цитометрии на «EPICS XL», с

использованием одно- и двухпараметрических флюоресцентных меток и антител, направленных к CD3, 4, 8, 16, 20, 95, 25, 56, 45, HLA-DR-маркерам («Coulter Corporation», USA). Цитокины исследовались в сыворотке крови и в культуре клеток (спонтанная и индуцированная продукция). В качестве индукторов использовали PHA-P (Sigma) в дозе 50 мкг/мл (для IL-4, IL-10), пирогенал в дозе 50 мкг/мл (для TNF- α), вирус болезни Ньюкастла с инфекционным титром 8 lg ЭИД/0,2 мл в объеме 10 мкл на лунку совместно с PHA-P (Sigma) в дозе 10 мкг/мл (для IFN- γ). Культивирование проводили в CO₂-инкубаторе в течение 24 ч. Для определения цитокинов использовались отечественные ИФА тест-системы, производимые фирмами «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Полученные в ходе исследования результаты сравнивали с показателями, иммунного статуса 18 здоровых лиц и обрабатывались методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA.

Результаты исследования

При сравнительном анализе результатов иммунологического мониторинга выживших и умерших пациентов, получавших стандартную терапию в течение первых 30 сут, были выявлены достоверные изменения, которые сохранялись практически в течение всего периода наблюдения.

Как видно из данных табл. 1, уже ко 2-м суткам наблюдения отмечалось значимое снижение дубль-позитивных Т-лимфоцитов, функционально незрелых клеток (CD4⁺CD8⁺). К 3-м суткам достоверно возростала доля цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) (CD3⁺CD8⁺) [7]. Число активированных хелперов достоверно снижалось ко 2–3-м суткам (CD4⁺HLA-DR⁺) [8]. К 4–6-м суткам последовательно уменьшалось число NK-клеток с фенотипом CD56⁺, которые продуцируют провоспалительные цитокины. Количество В-лимфоцитов резко возросло ко 2-м суткам, а затем достоверно снижалось, по-видимому, в связи с дифференцировкой в антителопродуцирующие клетки. К 3-м суткам возросло также число лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу [5].

Таким образом, в первые 6 сут после ожога параметры иммунитета у пациентов контрольной группы, получавших стандартную терапию, характеризовались активацией специфического иммунитета, пролиферацией Т- и В-специфиче-

ских лимфоцитов, воспалением, а также увеличением числа лимфоцитов с маркером готовности к апоптозу CD95.

В отличие от выживших пациентов контрольной группы у больных с летальным исходом ожоговой травмы лейкоциты достигали максимальных цифр уже в 1-е сутки наблюдения ($p < 0,05$). Лейкоцитоз ($21,5 \pm 5$)·10⁹/л клеток сопровождался относительной и абсолютной лимфопенией ($5,4 \pm 1,1$) % или ($1,00 \pm 0,15$)·10⁹/л клеток, которая развивалась уже ко 2–3-м суткам. В это время отмечалось достоверное снижение числа Т-клеток, что сочеталось с повышением в периферическом кровотоке незрелых Т-лимфоцитов (CD4⁺CD8⁺). Снижение числа Т-киллеров к 4–6-м суткам было связано с их гибелью путем апоптоза в результате стресса и выброса в кровь глюкокортикоидов (в группе выживших к этому времени уже отмечалось повышение Т-киллеров). К 4–6-м суткам отмечалось выраженное снижение активированных Т-хелперов, т. е. замедлялась пролиферация антигенспецифических клеток. К 4–6-м суткам значимо уменьшалось количество предшественников натуральных киллеров (CD16⁺CD56⁺) в связи с высокой потребностью в каждой субпопуляции NK-клеток в формировании иммунологической защиты. К 3-м суткам увеличивалось число В- и NK-клеток, экспрессирующих HLA-DR, что сочеталось с увели-

Таблица 1
Параметры иммунитета выживших пациентов контрольной группы в 1–6-е сутки

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 12), сут			
		1–2-е	3-е	4–6-е	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,4 ± 4,4	21,5 ± 0,7	42,0 ± 6,1*	25,3 ± 5,6	
CD4 ⁺ CD8 ⁺ , мкл	11 ± 1	4 ± 1*	15 ± 3	–	
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , мкл	35 ± 5	9 ± 1*	12 ± 2*	–	
CD56 NK [–]	%	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,14	0,55 ± 0,1	0,27 ± 0,06
	мкл	19 ± 5	16 ± 3	8 ± 1	2,0 ± 0,3*
CD19	%	11,5 ± 3,5	24,5 ± 1,4*	5,8 ± 0,6	–
	мкл	211 ± 37	497 ± 10*	86 ± 8*	–
HLA-DR [–]	%	9,4 ± 2,7	20,5 ± 0,7	10,0 ± 1,7	–
	мкл	207 ± 55	409 ± 20*	152 ± 16	–
CD95	%	4,0 ± 1,2	2,0 ± 0,14	15,0 ± 1,7*	–
	мкл	81,0 ± 2,4	40 ± 3*	230 ± 30*	–

Здесь и в табл. 2–6: * статистические отличия от здоровых лиц, $p < 0,05$.

чением числа лимфоцитов, экспрессирующий маркер готовности к апоптозу CD95.

Как видно из табл. 2, к 22-м суткам у выживших больных контрольной группы выявлено достоверное увеличение абсолютного числа Т-хелперов. В периферической крови восстанавливается и более того достоверно увеличивается (по сравнению со здоровыми) число Т-клеток с двойными маркерами CD4⁺CD8⁺. Достоверно снижа-

ется число активированных Т-клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины (CD4⁺HLA-DR⁺), что отражает попытки ограничить системное иммунное воспаление. Увеличивается число «отработавших» клеток иммунной системы, которые экспрессируют маркер CD95 и элиминируются путем апоптоза.

личилось число В-лимфоцитов. Часть из них ввиду отсутствия экспрессии HLA-DR были функционально неполноценными. К 11-м суткам достоверно увеличилось число лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95.

Наиболее выраженные нарушения у ожоговых больных отмечались в цитокиновом звене иммунитета [6].

Начиная со 2-х суток достоверно повышалась продукция провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α, уровень которых нормализовался лишь на 3-й неделе послеожогового периода (табл. 3). С 3-х суток повысилась продукция IL-8, фактора, стимулирующего выход нейтрофилов из костного мозга и привле-

Таблица 2
Параметры иммунитета выживших пациентов контрольной группы с 7-х по 30-е сутки

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 12), сут				
		7-10-е	11-15-е	16-21-е	22-30-е	
CD4, мкл	857 ± 161	596 ± 110	1020 ± 210	1124 ± 232	1922 ± 230*	
CD4 ⁺ CD8 ⁺ , мкл	11 ± 1	17 ± 3	18 ± 4	24 ± 4*	—	
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , мкл	35 ± 5	20 ± 2	11 ± 1*	11 ± 1*	—	
CD6 ⁺ CD56 ⁺ , мкл	14 ± 3	9 ± 2	4 ± 1	—	—	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , мкл	88 ± 14	89 ± 13	107 ± 23	141 ± 30	64 ± 0	
CD95	%	4,0 ± 1,2	7,5 ± 1,2	6,7 ± 1,1	9,5 ± 0,7*	—
	мкл	81 ± 2,4	110 ± 20	110 ± 26	218 ± 40*	—

В контрольной группе у пациентов с летальным исходом ожоговой травмы на 11–15-е сутки отмечался второй подъем числа лейкоцитов (18,9 ± 2,0) · 10⁹/л клеток, сочетавшийся с относительной лимфопенией (8,0 ± 1,4) %. Данные лейкоцитоза и лимфопении имеют статистически значимые различия с результатами выживших пациентов этой группы (p < 0,05). Выявленные при динамическом исследовании изменения показателей иммунной системы свидетельствовали о ареактивности. Уменьшилось количество незрелых Т-клеток и число активированных Т-хелперов (p < 0,05). Катастрофически снизилось к 11-м суткам число Т-клеток, несущих рецептор к IL-2, т. е. Т-клетки приобрели характеристики апоптотических и не пролиферировали под действием IL-2. К 16–21-м суткам снизилось число нормальных киллеров как с фенотипом CD16, так и с фенотипом CD56, достоверно уменьшилась доля активированных NK-клеток. Параллельно с этим уве-

кающего нейтрофильные гранулоциты в ожоговые раны. Повышение уровня IL-8 сохранялось до 22-х суток. Продукция противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra, IL-10) была снижена или нарушена в течение всего периода наблюдения. Функциональная способность клеток продуцировать IFN-γ в ответ на антиген была снижена во все сроки наблюдения. Продукция IL-4, определяющего Тх2-ответ, повышалась in vivo с 1-х суток, к 11-м суткам снижалась индуцированная продукция, что отражало истощение функциональной способности клеток- продуцентов.

Изменения в продукции цитокинов в группе пациентов с летальным исходом ожоговой травмы были другими, чем в группе выживших. Увеличение продукции IL-1β отмечалось позже, на 3-и сутки наблюдения. Не было адекватного повышения уровня IL-8 в сыворотке, который является аттрактантом нейтрофилов из костного мозга и способствует миграции их в ожоговые

Таблица 3
Параметры продукции цитокинов выживших пациентов контрольной группы с 1-х по 30-е сутки

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 12), сут						
		1-2-е	3-е	4-6-е	7-10-е	11-15-е	16-21-е	22-30-е
IL-1β сыв.	38 ± 6	67 ± 10*	69 ± 10*	144 ± 30*	107 ± 12*	117 ± 25*	102 ± 18*	50 ± 0
IL-4	инд.	167 ± 44	133 ± 11	212 ± 25	—	151 ± 28	30 ± 6*	—
	сыв.	19 ± 4	62 ± 14*	104 ± 15*	—	50 ± 10*	30 ± 2	—
IL-8 сыв.	28 ± 9	65 ± 10	98 ± 15*	118 ± 20*	288 ± 50*	287 ± 15*	299 ± 50*	20 ± 5
IL-10	спон.	9 ± 2	36 ± 8*	5 ± 1	5 ± 1	8 ± 2	5 ± 0	—
	инд.	834 ± 142	72 ± 14*	161 ± 20*	12 ± 2*	135 ± 25*	5,0 ± 0,0*	—
TNF-α	спон.	36 ± 6	138 ± 18*	80 ± 10*	—	80 ± 8*	80 ± 15*	—
	инд.	986 ± 124	638 ± 43	105 ± 18*	—	147 ± 10*	211 ± 45*	—
	сыв.	32 ± 7	74 ± 9*	80 ± 10*	—	80 ± 0*	80 ± 16*	—
IFN-γ	инд.	1498 ± 41	56 ± 2*	332 ± 50*	—	293 ± 52*	77 ± 15*	—
	сыв.	28 ± 10	20 ± 0	32 ± 5	—	29 ± 4	68 ± 14	—
IL1Ra сыв.	56 ± 10	—	—	—	266 ± 50*	50 ± 0	50 ± 0	—

Здесь и в табл. 6: сыв. – сывороточный; инд. – индуцированный; спон. – спонтанный.

раны. Повышение продукции противовоспалительного цитокина IL-1Ra отмечалось уже в 1-е сутки после ожога, IL-10 – к 4–6-м суткам наблюдения. Продукция и уровень в сыворотке IL-4 изменялись так же, как и в группе выживших пациентов.

При использовании в комплексной терапии больных основной группы иммуномодулятора «Деринат» нарушения параметров иммунитета были менее выражены (табл. 4).

гистрировалась как в 1-е, так и во 2-е сутки после ожога. Все изменения параметров иммунитета отражали ареактивность иммунной системы. К 4–6-м суткам достоверно падало число Т-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и Т-хелперов. Число незрелых Т-клеток, предшественников Т-хелперов и Т-киллеров, число активированных Т-хелперов (CD4⁺HLA-DR), абсолютное число нормальных киллеров, как, впрочем, и число их предшественников (CD16⁺CD56⁺) катастрофически снизилось к 4–6-м суткам. Уменьшение числа клеток с рецептором к IL-2 было достоверно снижено в течение всех 6 сут наблюдения, что не позволяло адекватно пролиферировать Т- и В-клеткам в ответ на ростовой фактор IL-2. С 3-х суток было достоверно увеличено число лимфоцитов с маркером CD95.

Продолжался выход незрелых Т-клеток в кровотоки (компенсаторная реакция), число которых оставалось повышенным. Число активированных Т-хелперов постепенно снижалось в период с 16-х до 30-е сутки (табл. 5). На 7–10-е сутки вновь отмечалось снижение числа NK-клеток, в том числе активированных, далее эти популяции восстанавливались и были в пределах нормы. Отмечалось периодическое увеличение доли клеток, экспрессирующих CD95-маркер, что связано с уходом в апоптоз клеток, завершивших иммунный ответ.

Таблица 4
Параметры иммунитета у выживших пациентов основной группы (1–6-е сутки)

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 18), сут			
		1-е	2–3-е	4–6-е	
Лимфоциты, %	29,0 ± 5,7	8,6 ± 1,6*	13,2 ± 2,5	12,9 ± 2,3	
CD4, мкл	857 ± 161	334 ± 60*	508 ± 100	520 ± 110	
CD4 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,8 ± 0,1	–	–	1,5 ± 0,2*	
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , мкл	35 ± 5	9,0 ± 1,0*	–	32,0 ± 6,0	
CD16 NK	%	13,6 ± 3,6	7,5 ± 1,5	3,0 ± 0*	15,1 ± 3,0
	мкл	255 ± 55	49,0 ± 8,0*	49,0 ± 10*	182,0 ± 36
CD56, мкл	19 ± 5	3,0 ± 0*	2,0 ± 0*	24,0 ± 4,0	
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , мкл	14 ± 3	4,0 ± 1,0*	–	11,0 ± 2,0	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , мкл	88 ± 14	28,0 ± 3,0	–	16,0 ± 3,0	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	2,0 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	–	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , мкл	32 ± 0,6	18,0 ± 3,0*	18,0 ± 2,0*	–	
CD25, мкл	37 ± 10	7,0 ± 1,0*	–	9,0 ± 1,0*	

Основные изменения, которые выявлялись в 1–3-е сутки наблюдения, были ответом на повреждающее воздействие ожоговой травмы (относительная лимфопения, снижение числа Т-хелперов, абсолютного числа нормальных киллеров с фенотипами CD16⁺ и CD56⁺, клеток-предшественников нормальных киллеров с фенотипом CD16⁺CD56⁺, p < 0,05). Эти изменения практически нормализовались к 4–6-му дню наблюдения.

К 6-му дню наблюдения по-прежнему отмечалось снижение числа активированных NK-клеток, что свидетельствовало о снижении функциональной способности этого типа клеток. Одновременно в периферическом кровотоке увеличилось число незрелых Т-клеток с двойными маркерами (CD4⁺CD8), т. е. в отличие от больных контрольной группы у пациентов, получавших деринат, уже к 4–6-м суткам начиналось активное восполнение Т-клеточной популяции лимфоцитов. Тем не менее, к 4–6-м суткам наблюдения отмечалось снижение числа Т-клеток, экспрессирующих рецептор для IL-2.

Лейкоцитоз, который был выражен у всех обожженных в 1-е сутки, был максимальным у пациентов с летальным исходом ожоговой травмы и достоверно превышал показатели у лиц контрольной группы. Относительная лимфопения ре-

гистрировалась как в 1-е, так и во 2-е сутки после ожога. Все изменения параметров иммунитета отражали ареактивность иммунной системы. К 4–6-м суткам достоверно падало число Т-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и Т-хелперов. Число незрелых Т-клеток, предшественников Т-хелперов и Т-киллеров, число активированных Т-хелперов (CD4⁺HLA-DR), абсолютное число нормальных киллеров, как, впрочем, и число их предшественников (CD16⁺CD56⁺) катастрофически снизилось к 4–6-м суткам. Уменьшение числа клеток с рецептором к IL-2 было достоверно снижено в течение всех 6 сут наблюдения, что не позволяло адекватно пролиферировать Т- и В-клеткам в ответ на ростовой фактор IL-2. С 3-х суток было достоверно увеличено число лимфоцитов с маркером CD95.

Продолжался выход незрелых Т-клеток в кровотоки (компенсаторная реакция), число которых оставалось повышенным. Число активированных Т-хелперов постепенно снижалось в период с 16-х до 30-е сутки (табл. 5). На 7–10-е сутки вновь отмечалось снижение числа NK-клеток, в том числе активированных, далее эти популяции восстанавливались и были в пределах нормы. Отмечалось периодическое увеличение доли клеток, экспрессирующих CD95-маркер, что связано с уходом в апоптоз клеток, завершивших иммунный ответ.

Таблица 5
Параметры иммунитета у выживших пациентов основной группы (7–30-е сутки)

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 18), сут				
		7–10-е	11–15-е	16–21-е	22–30-е	
CD4 ⁺ CD8 ⁺	%	0,8 ± 0,1	1,85 ± 0,2*	1,03 ± 0,2	1,06 ± 0	1,4 ± 0,2
	мкл	11 ± 1	20 ± 4,0*	22 ± 4*	16 ± 2*	27 ± 4*
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,50 ± 0,01	0,60 ± 0,02	
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , мкл	35 ± 5	23 ± 4	20 ± 4	6 ± 1*	12 ± 2*	
CD16 NK	%	13,6 ± 3,6	6,6 ± 0,8	10,9 ± 2,0	11,3 ± 2,2	9,4 ± 1,8
	мкл	255 ± 55	100 ± 10*	232 ± 46	189 ± 32	173 ± 35
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , мкл	88 ± 14	32,0 ± 3,0*	87 ± 16	53 ± 10	76 ± 15	
CD95	%	4,0 ± 1,2	13,8 ± 2,6*	10,2 ± 2	13,0 ± 2,1*	10,4 ± 2,0
	мкл	81 ± 2,4	166,0 ± 30,0	216 ± 40*	112 ± 22	202 ± 40*

При рассмотрении данных иммунологического мониторинга в группе умерших пациентов, которые получали иммуностропный препарат «Деринат», в период с 11-х по 15-е сутки наблюдения снизилось число натуральных киллеров с фенотипом CD16 и достоверно в 4 раза увеличилось число киллеров с фенотипом CD56⁺, продуцирующих провоспалительные цитокины. Число клеток-предшественников нормальных киллеров к 11–15-м суткам достоверно снизилось, как и чис-

ло активированных НК-клеток с фенотипом CD3⁺CD8⁺. В этой группе пациентов к 30-му дню вновь достоверно увеличилось число лейкоцитов

В группе выживших пациентов основной группы (как и у пациентов контрольной группы, см. табл. 3) отмечалось постоянное (во все сроки наблюдения) повышение уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α (табл. 6). Индуцированная продукция TNF- α и уровень в

2 срока (2-е и 7–10-е сутки), при которых повышался IL-4. Продукция IL-8 достоверно повышалась к 7–10-м суткам. Из противовоспалительных цитокинов отмечалось достоверное повышение, начиная с 1-х суток и до конца наблюдения, продукции IL-10 (in vivo и in vitro).

Анализе причин смерти пациентов с ожоговой травмой основной группы показал, что летальный исход в этой группе наступал достоверно

Таблица 6
Параметры продукции цитокинов у выживших пациентов основной группы (1–30-е сутки)

Показатель	Здоровые (n = 18)	Больные (n = 18), сут							
		1-е	2–3-е	4–6-е	7–10-е	11–15-е	16–21-е	22–30-е	
IL-1 β , сыв.	38 \pm 16	86 \pm 17	50 \pm 10	214 \pm 50*	102 \pm 20*	197 \pm 40*	85 \pm 14	40 \pm 8	
IL-4	инд.	166,6 \pm 34	266 \pm 50	–	151 \pm 29	129 \pm 25	269 \pm 50	44 \pm 7*	77 \pm 15*
	сыв.	19 \pm 9	30 \pm 6	–	123 \pm 22*	877 \pm 15*	128 \pm 25*	20 \pm 3	30 \pm 8
IL-8, сыв.	27,5 \pm 5,9	102 \pm 20*	43 \pm 8	33 \pm 5	144 \pm 28*	299 \pm 55*	79 \pm 15*	50 \pm 0*	
IL-10	спон.	9,4 \pm 4,0	39 \pm 5*	–	116 \pm 20*	39 \pm 8*	60 \pm 12*	111 \pm 20*	186 \pm 35*
	инд.	834 \pm 142	69 \pm 10	–	180 \pm 35	138 \pm 25	140 \pm 28	226 \pm 40	233 \pm 46
	сыв.	15,8 \pm 6,9	33 \pm 6	24 \pm 5	21 \pm 4	23 \pm 5	7,3 \pm 0,9	12,3 \pm 3,0	45 \pm 9
TNF- α	спон.	35,8 \pm 9,5	50 \pm 7	–	95 \pm 15*	104 \pm 20*	105 \pm 22*	136 \pm 24*	133 \pm 27*
	инд.	986 \pm 124	135 \pm 25*	–	310 \pm 60*	514 \pm 100*	549 \pm 100*	1124 \pm 200	1248 \pm 250
	сыв.	32 \pm 10	642 \pm 12*	–	80 \pm 15	53 \pm 11	48 \pm 15	50 \pm 6	58 \pm 12
IFN- γ	спон.	31,1 \pm 16	20 \pm 4	–	46 \pm 9	23 \pm 4	254 \pm 50*	30 \pm 2	32 \pm 6
	инд.	1498 \pm 41	32 \pm 8*	–	550 \pm 100*	393 \pm 80*	538 \pm 100*	278 \pm 50*	453 \pm 98*
	сыв.	28,2 \pm 10,0	54 \pm 10	–	189 \pm 35*	144 \pm 30*	129 \pm 32*	20 \pm 3	20 \pm 0
IL-1Ra, сыв.	56 \pm 10	245 \pm 50*	–	320 \pm 40*	870 \pm 170*	77 \pm 15	50 \pm 10	54 \pm 5	

сыворотке нормализовались к 7-м суткам и были в норме во все последующие сроки наблюдения. Отмечалось повышение IL-4 в сыворотке крови с 4-х по 15-е сутки наблюдения, с 16-х по 30-е сутки – снижение его индуцированной продукции. IL-8 с 7-х суток был повышен во все периоды наблюдения. Выявлены нарушения в продукции IFN- γ – снижение индуцированной продукции во все сроки наблюдения, повышение уровня в сыворотке с 4-х по 15-е сутки наблюдения. Повышение уровня противовоспалительного IL-1Ra в сыворотке наблюдалось с 1-х по 15-е сутки наблюдения. Отмечалось также повышение спонтанной продукции IL-10 во все сроки наблюдения, что отражает особенности про- и противовоспалительного ответа при ожоговой травме [4]

При анализе продукции провоспалительных цитокинов у пациентов основной группы с летальным исходом ожоговой травмы выявлено достоверное повышение уровня IL-1 β в сыворотке крови только к 11–15-м суткам. Уровень второго провоспалительного цитокина – TNF- α был повышен в сыворотке крови с 1-го по 30-й день наблюдения, спонтанная продукция была также повышена во все сроки наблюдения. Крайне высокой оказалась спонтанная продукция IFN- γ и уровень этого цитокина в сыворотке крови со 2-го дня наблюдения и до 30-го дня, что не отмечалось в других группах пациентов. При оценке уровня IL-4 в сыворотке крови было выявлено

позднее, чем в контрольной (p < 0,05), был связан с тяжелой дыхательной и/или сердечно-сосудистой несостоятельностью, выраженной печеночно-почечной недостаточностью.

Обсуждение полученных результатов

Тяжелые ожоги вызывают иммунную дисфункцию, вовлекающую про- и противовоспалительные механизмы. Эти нарушения приводят к состоянию иммунодефицита. Невозможность закрыть массивные ожоговые раны резко увеличивает риск инфицирования, развития системного воспаления, сепсиса и, как следствие, приводит к развитию полиорганной недостаточности. Ранняя иммунная супрессия после ожогового поражения ассоциирована с апоптозом Т-лимфоцитов, вызванным выбросом глюкокортикоидов и противовоспалительным цитокиновым ответом (компенсаторным), который еще более усугубляет иммуносупрессию.

Возникающая Т-клеточная лимфопения обуславливает усиление процессов миграции и пролиферации CD8-лимфоцитов. Складывается впечатление, что иммунная дисфункция, обусловленная ожоговыми поражениями, характеризуется динамически изменяющимися взаимоотношениями между пролиферацией иммунокомпетентных клеток и их апоптозом, соотношением про- и противовоспалительных цитокинов в каждый конкретный отрезок времени. Использование препарата

«Деринат» позволяет оптимально восстанавливать соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, снизить повреждающие эффекты системного воспаления, усилить пролиферацию специфических Т- и В-лимфоцитов, что, несомненно, влияет на клиническое течение послеожогового периода и позволяет с большим успехом предупреждать возникновение осложнений

Заключение

Важным аргументом в пользу применения дерината является увеличение длительности выживания пострадавших от момента травмы до фатального исхода. Средняя длительность выживания пострадавших основной группы составляет $(18,7 \pm 4,1)$ сут, тогда как в контрольной группе она едва достигает 8 сут – $(7,8 \pm 2,1)$ сут. Увеличение сроков выживания дает возможность апробировать новые методы консервативного и хирургического лечения тяжелообожженных и совершенствовать тактику антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Каплина Э.Н. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых / Э.Н. Каплина, Ю.П. Вайнберг. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Науч. кн., 2005. – 216 с.

2. Эпидемиология ожогов и состояние помощи пострадавшим в России / В.В. Азолов, М.М. Попова, В.А. Жегалов, Т.М. Андреева // Комбустиология. – 2004. – С. 27–29. – (Прилож. к Нижегород. мед. журн.).

3. Allgower M. Burning the largest immune organ / M. Allgower, G.A. Schoenenberger, B. Sparkes // Burns. – 1995. – Vol. 21, N. 1. – P. 5–41.

4. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: correlation with severity and secondary septic shock / F. Venet, S. Tissot, A.L. Debard [et al.] // Crit Care Med. – 2007. – N 35(8). – P. 1910–1917.

5. Fazal N. Thermal injury-plus-sepsis contributes to a substantial deletion of intestinal mesenteric lymph node CD4+ T cell via apoptosis / N. Fazal, W.M. Al-Ghoul // Int. J. Biol. Sci. – 2007. – N 3(6). – P. 393–401.

6. Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury / R.C. Barber, L.-Y.E. Chang, B.D. Arnoldo [et al.] // Clinical Medicine & Research. – 2006. – Vol. 4, N 4. – P. 250–255.

7. Lymphopenia-induced Homeostatic Proliferation of CD8+T cells is a mechanism for effective allogeneic skin graft rejection following burn injury / R. Maile, C.M. Barnes, A.I. Nielsen [et al.] // J. of Immunology. – 2006. – N 176. – P. 6717–6726

8. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis / C.C. Finnetry, D.N. Herndon, D.L. Chikes, M.G. Jeschke // Shock. – 2007. – N 27(1). – P. 4–9

УДК 616.3

И.И. Шантырь, Ю.И. Листопадов

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ КОММУНАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ БЕЗОПАСНОСТИ МЕГАПОЛИСА

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова
МЧС России Санкт-Петербург

Рассмотрена проблема безопасности работы учреждения, обеспечивающего жизнедеятельность (водоснабжение и отвод жидких отходов) мегаполиса, с позиции человеческого фактора. Результаты углубленного медицинского обследования 238 сотрудников показали, что здоровыми были только 16,4 %, а 70,2 % имели хронические заболевания, которые обуславливали определенные ограничения в труде работников и могли способствовать снижению надежности в деятельности учреждения и безопасности мегаполиса.

Ключевые слова: человеческий фактор, профессиональное здоровье, медицинское обследование, учреждение коммунального хозяйства.

Введение

Проблема здоровья человека в настоящее время приобрела государственное значение и рассматривается как один из основных факторов национальной безопасности государства. Этим обусловлено то, что одним из национальных про-

ектов является кардинальное совершенствование государственной системы здравоохранения.

Если рассматривать эту проблему в более узком прикладном значении применительно к безопасности, то важен результат взаимоотношения в системе «человек – машина», в котором